INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°42

BUSCA REALIZADA EM 30 DE MAIO A 1° DE JUNHO DE 2020

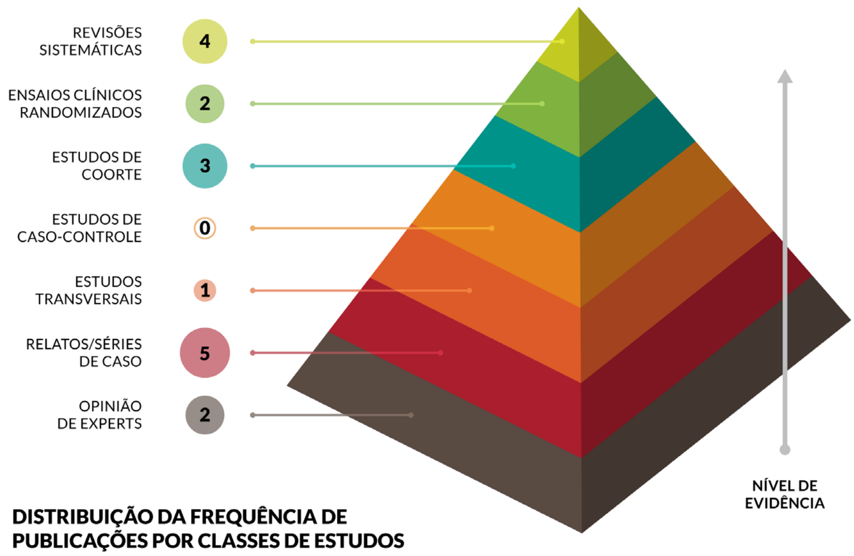
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS E 11 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:



DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ÍNDIA*

Uma busca sistemática foi realizada em cinco bases de dados e dois servidores de pré-impressão para detectar estudos clínicos com pacientes de COVID-19 tratados com hidroxicloroquina (HCQ). Dos 663 artigos encontrados, 12 foram selecionados para o estudo (sete revisados por pares e cinco não revisados), no qual 3543 pacientes foram avaliados. A eficácia da HCQ foi controversa de acordo com os estudos selecionados, tanto entre os revisados por pares quanto entre os não revisados. Na avaliação dos efeitos adversos, alguns autores relataram náusea, vômito e funções hepáticas anormais, o que os levaram a considerar a HCQ como segura. No entanto, a terapia com HCQ também foi associada a graves reações adversas, como morte, prolongamento do intervalo QT, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, diarreia e visão turva. Os autores deste estudo mencionam que haviam várias limitações metodológicas importantes para os estudos selecionados, evidenciadas pelos altos riscos de viés na maioria dos estudos incluídos. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram principalmente viés de seleção, viés desempenho e viés de detecção, enquanto os estudos observacionais tiveram predominantemente viés de comparabilidade, exposição e de resultado. Nesta revisão sistemática, os autores concluem que os resultados de eficácia e segurança da HCQ na COVID-19 não são satisfatórios, principalmente devido às grandes limitações metodológicas desses estudos. Um ensaio clínico bem projetado é necessário para definir o papel dessa terapia no tratamento da COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos três 3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise). Os autores não fizeram uso de um protocolo de revisão e não comentaram sobre os financiadores dos estudos selecionados.

REMDESIVIR

REVISÃO RÁPIDA \ *ARGENTINA*

Nesta revisão rápida, os autores procuraram coletar e analisar as informações científicas disponíveis até 18/05/2020, sobre a eficácia e segurança do remdesivir no tratamento de pacientes com COVID-19. Para isso, os pesquisadores realizaram uma busca bibliográfica sistemática em bases de dados, como Medline-Pubmed, Cochrane, BRISA, etc, bem com em sites de agências reguladoras internacionais, e sites governamentais (OMS, OPAS), a fim de selecionar revisões sistemáticas e metanálises, ensaios clínicos controlados randomizados (ECR), diretrizes de prática clínica baseadas em evidências, avaliações de tecnologias em saúde e estudos observacionais, que abordaram avaliações de eficácia e segurança do remdesivir em pacientes com COVID-19. Os desfechos de eficácia, como cura, diminuição da mortalidade, diminuição de complicações, sorologia viral negativa, foram utilizados. Dados sobre efeitos adversos relacionados ao uso do remdesivir foram utilizados para avaliação da segurança. Como resultado, os autores relatam que foram identificados sete estudos primários e 17 revisões. Considerando a pesquisa descrita na metodologia, foram identificados sete

estudos pré-clínicos (dois referentes à COVID-19), sete estudos clínicos (seis referentes à COVID-19) e oito documentos técnicos (consenso, informações de órgãos reguladores, guias ou relatórios rápidos). Dos trabalhos identificados, após leitura e seleção, dois estudos clínicos, dois revisões e dois relatórios de agências reguladoras continham informações relevantes sobre efeitos adversos. Após descrição resumida dos principais achados de cada um desses estudos, os autores concluem informando que, até a data da realização desta revisão (18/05/2020), não existem evidências suficientes, provenientes de estudos de alta qualidade, que permitam recomendar o remdesivir para o tratamento específico de pacientes com COVID-19. Em adição, sugerem que o uso deste medicamento deva ser recomendado somente no âmbito de ensaios clínicos autorizados em cada país, como os que estão em andamento, que permitirão gerar melhores evidências para uma tomada de decisão terapêutica.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 05/16 critérios foram atendidos (três critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada meta-análise). Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes de sua realização, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. As informações sobre o uso de uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica foram parcialmente fornecidas. Não fica claro se a seleção e a extração dos estudos/documentos foram realizadas por dois avaliadores de forma independente. Não foi apresentada uma lista de estudos excluídos, nem justificativas para tais exclusões. Não há menção de avaliação dos riscos de vieses dos estudos incluídos. Não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos. Não há declaração de potenciais conflitos de interesses, incluindo possibilidade de financiamento recebido pelos autores, para realizar tal revisão.

TERAPIA CELULAR COM CÉLULAS MESENQUIMAIS

REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com metanálise sobre segurança, eficácia e respostas de citocinas a terapias com células tronco mesenquimais (CTM) em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) para avaliar uma possível aplicação desse tratamento na COVID-19. Nos achados, as CTMs foram administradas por via intravenosa ou intratraqueal em 200 participantes, que foram acompanhados por 14 dias a cinco anos. Todas as CTM eram alogênicas da medula óssea, cordão umbilical, sangue menstrual, tecido adiposo ou fontes não relatadas. A mortalidade combinada mostrou uma tendência favorável, mas não alcançou significância estatística. Não foram relatados eventos adversos graves relacionados e eventos adversos leves foram resolvidos espontaneamente. Foi encontrada uma tendência de melhora dos achados radiográficos, função pulmonar (complacência pulmonar, volumes correntes, relação PaO2/FiO2, lesão alvéolo-capilar) e concentrações de biomarcadores inflamatórios. Não foram feitas comparações entre CTMs de diferentes fontes. Assim, os autores concluem que os achados apoiam o uso de CTM para o tratamento de SDRA em pacientes com COVID-19 e que ensaios clínicos devem ser conduzidos para atestar essa eficácia.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* 13/16 critérios foram contemplados. Apesar de bem conduzida, esta revisão sistemática abordou a segurança da utilização de CTM para o tratamento da SDRA, para que esta opção terapêutica seja abordada em ensaios clínicos randomizados. Assim, nenhuma conclusão pode ser tirada como eficácia deste tratamento para a COVID-19, objetivo ao qual se destina este informe.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *AUSTRÁLIA E SRI LANKA*

O objetivo da revisão é buscar evidências clínicas sobre o uso de cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) como agentes antivirais. Foram incluídos estudos experimentais e observacionais (controlados e não controlados), incluindo séries de casos. Os relatos de casos que estavam limitados a um único paciente foram excluídos. Estudos retrospectivos, experimentos com animais ou *in vitro* foram excluídos. Dois autores selecionaram resumos de forma independente. Os critérios de elegibilidade dos estudos foram participantes adultos ou crianças com infecção viral confirmada e terem recebido CQ, HCQ, tratamento padrão, nenhum tratamento ou placebo. O desfecho primário foi supressão da carga viral para infecções crônicas e a depuração da viremia para infecções agudas. Dezenove estudos foram elegíveis (HIV: 8, HCV: 2, Dengue: 2, Chikungunya: 1, COVID-19: 6), incluindo duas pré-publicações. Nove e dez estudos avaliaram CQ e HCQ, respectivamente. Os benefícios de ambas para a supressão da carga viral no HIV são inconsistentes. A CQ é ineficaz no tratamento da dengue e pode ter pouco ou nenhum benefício no tratamento da chikungunya. Para a COVID-19, não temos certeza se a CQ ou a HCQ tem algum benefício, de acordo com a evidência atualmente disponível, de modo que são evidência com grau de certeza muito baixo. A única publicação revisada por pares que descreve um ECR sobre o uso da HCQ para o COVID-19, foi um estudo pequeno que não demonstrou nenhum benefício da HCQ. A outra publicação revisada por pares que mostrou um benefício foi um estudo aberto, não randomizado, com sério risco de viés na seleção da amostra, fatores de confusão e avaliação dos resultados. O tamanho da amostra do último estudo foi pequeno e houve uma discrepância acentuada em relação à idade (de aproximadamente 14 anos) entre os grupos intervenção e controle. Assim, os autores concluem que o uso de HCQ ou CQ para infecções por HIV/HCV é clinicamente irrelevante neste momento, já que outros antivirais eficazes estão disponíveis para supressão da carga viral (HIV) e cura (HCV). Não há benefício no uso da CQ para dengue e infecção por chikungunya. São necessárias mais evidências com maior grau de certeza para confirmar se a HCQ ou CQ trazem benefícios na infecção por SARS-CoV-2.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12/16 critérios foram atendidos, de modo que 3/16 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Além disso, não há informação sobre a fonte de financiamento dos estudos incluídos, tão pouco relato se os revisores procuraram essas informações.

RAMIPRIL

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESPANHA

Os pesquisadores de um ensaio clínico randomizado em andamento (RASTAVI – NCT03201185), realizaram uma análise interina não pré-especificada para avaliar o impacto da infecção de SARS-CoV-2 em pacientes com substituição bem-sucedida da válvula aórtica transcateter tratados com ramipril. Neste estudo nacional, multicêntrico, aberto e randomizado 1:1, 11 pacientes demonstraram sintomas de COVID-19 foram avaliados. Cinco pacientes tiveram resultado positivo para SARS-CoV-2 e seis pacientes testaram negativo. A febre foi o sintoma mais frequente (63,5%), seguido de tosse (54,5%), dispneia (27,3%) e mialgia (9,1%). Os cinco pacientes com COVID-19 apresentaram quadro grave e foram hospitalizados e tratados para tal (lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, azitromicina e corticoides) em oposição aos outros seis pacientes que tiveram tratamento sintomático e não necessitaram de hospitalização. Quatro destes cinco pacientes hospitalizados (36,4% dos casos COVID-19) morreram em consequência de pneumonia com dificuldade respiratória aguda grave. Todos apresentaram insuficiência cardíaca persistente, apesar do sucesso do tratamento da doença valvular. Pacientes idosos com maior índice de massa corporal apresentaram maior risco de infecção e mortalidade, respectivamente. De acordo com os autores, o uso de ramipril não aumentou o risco de infecção ou prejudicou o prognóstico. Portanto, o uso de inibidores do RAAS durante a pandemia de COVID-19 parece seguro.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés moderado a alto. O viés de seleção é incerto, já que os autores mencionam que randomizam os pacientes, porém não relatam como. Por se tratar de um estudo aberto, o estudo apresenta risco alto de viés de performance e de detecção. Este estudo apresenta baixo risco de viés de atrito e de relato. Outras fontes de vieses não foram relatadas.

RUXOLITINIBE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Este estudo prospectivo, multicêntrico, cego e randomizado, avaliou a eficácia e segurança do ruxolitinibe, um inibidor da quinase associada à Janus (JAK1/2), em pacientes com COVID-19. Quarenta e três pacientes foram aleatoriamente designados (1:1) para receber tratamento com ruxolitinibe mais atendimento padrão (20 pacientes) ou placebo com base no tratamento padrão (21 pacientes). O tratamento com ruxolitinibe não foi associado significativamente a melhora clínica em pacientes graves com COVID-19. Dezoito (90%) pacientes do grupo ruxolitinibe apresentaram melhora da lesão pulmonar, evidenciada por tomografia computadorizada, em 14 dias em comparação com 13 (61,9%) pacientes do grupo controle (p = 0,0495). Três pacientes no grupo controle morreram de insuficiência respiratória, com 14,3% de mortalidade geral em 28 dias; nenhum paciente morreu no grupo teste. O ruxolitinibe foi bem tolerado com baixas toxicidades e sem novos sinais de segurança. Além disso, as concentrações de sete citocinas diminuíram significativamente no grupo ruxolitinibe em comparação com o grupo de controle. Os autores concluem que esses dados são promissores e que novos estudos com tamanho amostral maior podem confirmar os benefícios dessa terapia no tratamento da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo apresenta baixo risco de viés. Os autores tomaram medidas como randomização dos pacientes, ocultação da alocação, cegamento dos profissionais que realizaram as análises, justificativa da perda de dois pacientes e avaliações baseadas em protocolo pré-estabelecido.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

COORTE \ *CHINA*

Neste estudo retrospectivo, os autores descrevem as características demográficas, epidemiológicas e clínicas de pacientes hipertensos com COVID-19, e analisam se o tratamento com fármacos anti-hipertensivos da classe dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores de Receptores de Angiotensina II (BRA) teria influência na gravidade da COVID-19, e sob alguns desfechos clínicos. Inicialmente, os dados de 884 pacientes com COVID-19 foram analisados, dentre os quais, 149 (16.86%) eram hipertensos. As características demográficas e clínicas, os achados laboratoriais, a severidade da COVID-19, a presença de comorbidades, a necessidade de oxigenoterapia e outras terapias de suporte, a taxa de admissão em UTI e o tempo entre o início dos sintomas até a alta hospitalar, foram comparados entre os 735 pacientes não hipertensos e os 149 hipertensos, com COVID-19. Foi observado que pacientes com hipertensão podem apresentar sintomas respiratórios mais graves, mais anormalidades nos achados laboratoriais (linfopenia, marcadores inflamatórios elevados, etc) e maior proporção dos tipos grave/crítico de COVID-19. Além disso, hipertensos podem precisar de mais antibióticos, corticosteroides e imunoglobulina intravenosa, além de maior necessidade de internação em UTI, com tempo de hospitalização mais longo. Em seguida, a fim de avaliar o efeito do tratamento anti-hipertensivo com IECA/BRA sobre os mesmos desfechos, os autores dividiram o grupo dos 149 hipertensos em outros dois grupos, de acordo com a inclusão ou não de IECA ou BRA no regime terapêutico anti-hipertensivo utilizado (65 pacientes no grupo IECA/BRA, e 84 pacientes no grupo não IECA/BRA). Como resultado, os autores descreveram que as apresentações clínicas e os resultados laboratoriais entre esses dois grupos não alcançaram diferenças estatisticamente significativas (todos $p > 0,05$). Também não foram observadas diferenças no número de casos graves/críticos ($p > 0,05$), na quantidade de complicações (choque, SRAG, etc), nos tratamentos utilizados (incluindo uso de glicocorticoides e antibióticos), na necessidade de ventilação mecânica, ou de outras terapias de suporte (todos $p > 0,05$). Além disso, não foi encontrada diferença na taxa de óbito, taxa de internação em UTI, no intervalo entre o início da doença até a alta hospitalar, e no tempo de internação (todos $p > 0,05$). Como conclusão, os autores afirmam que o tratamento anti-hipertensivo com IECA/BRA em pacientes com COVID-19 parece não ter influência na gravidade da doença e nos desfechos clínicos acima descritos.[7]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 03/11 critérios foram atendidos. Não há descrição do método utilizado para avaliar a exposição (uso de IECA/BRA) entre o grupo dos pacientes hipertensos. Não há menção sobre identificação de fatores de confusão, por parte dos autores, nem declaração sobre o uso de estratégias para lidar com esses fatores de confusão. Não foram descritos os métodos utilizados para avaliação dos desfechos clínicos relatados, portanto, não é possível saber se todos esses desfechos foram medidos de maneira válida e confiável. Em adição, como não foram relatados os tempos de acompanhamento dos pacientes, não é possível saber se esse tempo foi longo o suficiente para se observarem esses desfechos clínicos. Não há informação sobre perda de seguimento dos pacientes, nem sobre estratégias para lidar com possível acompanhamento incompleto. Por fim, não foram relatados os métodos estatísticos utilizados para avaliação e comparação dos dados dos pacientes.

ANAKINRA

COORTE RETROSPECTIVA \ *FRANÇA*

Anakinra no contexto de reposicionamento terapêutico tem sido usado para pacientes em estágio mais grave da COVID-19 que possuem a ativação de vias pró-inflamatórias. O estudo foi realizado com um grupo que utilizou anakinra, de forma *off-label*, composto por 52 participantes selecionados de forma prospectiva e um grupo comparador com 44 participantes que fizeram uso de terapia padrão local selecionados retrospectivamente, coorte histórica. Os critérios de elegibilidade, bem como de severidade da doença foram bem definidos e aplicados em ambos os grupos. Nos participantes que fizeram uso de anakinra, administrou-se a dose de 100 mg, 2x/dia por 72 h, seguida por 100 mg diariamente por sete dias e também o tratamento padrão local, bem como cuidados de suporte. Nos participantes da coorte histórica, foi administrado somente o tratamento padrão local e cuidados de suporte. O tratamento padrão foi composto por: hidroxicloroquina (oral 600 mg/dia por 10 dias), azitromicina (oral 250 mg/dia por 5 dias) e antibióticos β-lactâmicos parenteral (ceftriaxona intravenosa 1 g/dia ou amoxicilina 3g/dia) por sete dias. Todos receberam profilaxia tromboembolítica. Os desfechos primários avaliados foram: necessidade para admissão na UTI com ventilação mecânica invasiva ou morte. Os resultados referentes aos desfecho de necessidade de ventilação mecânica invasiva ou morte: em 13/52 (25%) participantes no grupo anakinra comparado com 32/44 (73%) dos participantes no grupo histórico (HR 0,22 [IC95% 0,11 – 0,41; p < 0,0001). Resultados semelhantes foram observados para a morte, quando avaliada sozinha (HR 0,30 [IC95% 0,12 – 0,71; p = 0,0063) e para a necessidade de ventilação mecânica invasiva, quando avaliada sozinha (HR 0,22 [0,09 – 0,56]; p = 0,0015). Entre os 39 participantes do grupo anakinra que necessitou de ventilação mecânica, a necessidade de oxigênio diminuiu de uma mediana de sete L/min (IQR 6 – 9) no dia 0 para uma mediana de 2 L/min (0 – 4) no dia sete (dois valores ausentes). A diferença da mediana foi de – 4 L/min (IQR 0 – 4; p < 0,0001). Ao que se refere aos desfechos de segurança, sete (13%) pacientes no o grupo anakinra e quatro (9%) pacientes do grupo histórico apresentaram aumento na aminotransferase hepática (maior que três vezes ao limite superior do normal). Dez (19%) pacientes no grupo anakinra e cinco (11%) no grupo histórico desenvolveram um evento tromboembólico durante a internação hospitalar. Entre o grupo anakinra, sete (13%) tinham

embolia pulmonar, três (6%) apresentavam trombose venosa profunda dos membros inferiores e um (2%) apresentava trombose arterial. A eficácia da inibição da IL-01 em pacientes que receberam anankira é refletida por uma significante diminuição das concentrações da proteína c-reativa quando comparado ao grupo histórico comparador. Neste estudo, o anakinra reduziu, significativamente, a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade entre os pacientes com a COVID-19 em estágio grave.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09/11 critérios foram atendidos e 1/11 critério é não aplicável. A coorte de uso do anakinra foi comparada com uma coorte histórica (coleta de dados retrospectiva) e assim com um potencial inabilidade para controlar variáveis de confusão. Há um possível viés de curva de aprendizagem médica, embora os autores descrevam que a realização do recrutamento de pacientes históricos no intervalo de duas semanas e na mesma instituição poderia diminuir esse viés. As variáveis entre os grupos apresentam fatores de confusão, tais como a obesidade. No entanto segundo os autor, na análise multivariada não afetaram o efeito do anakinra nos desfechos. Os autores descrevem que há uma possibilidade de que a associação observada neste estudo possa ser devido, pelo menos em parte, ao fator de confusão.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Os autores descrevem a taxa de infecção por SARS-CoV-2 e as características clínicas de COVID-19 em adultos vivendo com HIV, por meio de um estudo prospectivo observacional em Madri, Espanha. Foi utilizada uma coorte histórica como controle. Dos 2873 indivíduos vivendo com HIV acompanhados, 51 foram diagnosticados com COVID-19, em uma taxa de infecção de 1,8% (IC95%: 1,3 a 2,3). Na mesma data, a taxa geral de COVID-19 em Madrid foi de 4,0% (IC95%: 4,01 a 4,04). Ao comparar as características basais dos indivíduos infectados pelo HIV com (n = 51) e sem (n = 1288) COVID-19, a distribuição etária, a contagem de células CD4 e a proporção de indivíduos em terapia antirretroviral (TARV) não diferiram entre os grupos. Indivíduos infectados pelo HIV com COVID-19 apresentaram índice de massa corporal (IMC) mais alto do que aqueles que não tinham COVID-19 (25,5 kg/m2 [IQR: 22,1 a 28,0] em pacientes com COVID-19 versus 23,7 kg/m2 [IQR: 21,5 26,0] em pacientes sem COVID-19, p = 0,021) e maior prevalência de comorbidades crônicas (32 [63%] de 51 versus 495 [38%] de 1288, p = 0,00059). Em relação à TARV, uma proporção maior de indivíduos com COVID-19 estava recebendo tenofovir antes do diagnóstico de COVID-19 (37 [73%]) do que aqueles sem COVID-19 (487 [38%], p = 0,036). Na análise de regressão logística, o IMC mais alto (OR = 1,1 [IC95%: 1,0 a 1,2]), comorbidades (OR = 6,2 [IC 95%: 2,6 a 14,5]) e uso de tenofovir antes da pandemia de COVID-19 (OR = 3,7 [IC95%: 1,6 a 8,7]) foram associados ao diagnóstico de COVID-19. 12 (24%) dos 51 indivíduos apresentavam doença leve e nenhuma terapia antiviral específica para COVID-19 foi usada. Por outro lado, 39 (76%) receberam tratamento para COVID-19, sendo o mais comum a hidroxicloroquina (30 [77%] de 39), azitromicina (19 [49%]) e lopinavir/ritonavir (14 [36%]). Note-se que um (3%) indivíduo recebeu remdesivir no contexto de um ensaio clínico, 15 (38%) receberam corticosteroides sistêmicos e

quatro (10%) tinham uso *off-label* de tocilizumabe. Os autores consideram que imunossupressão parece afetar a gravidade da doença e pode estar associada a resultados adversos e persistência viral. Os autores concluem que é crucial que indivíduos vivendo com HIV sejam incluídos nas investigações anti-COVID-19 para obter informações sobre a melhor abordagem para essa população.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, sete de 11 critérios foram contemplados. A população da coorte histórica e da coorte prospectiva tem algumas distinções importantes, que podem afetar sua comparação. Nem todos os casos de COVID-19 foram confirmados, por causa do protocolo de tratamento da Espanha, que não confirma casos leves. O tempo de seguimento não foi reportado, e, portanto, não e possível saber se é suficiente. Não foram declaradas estratégias para tratar de dados faltantes.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Ainda não se sabe se terapias antitrombóticas podem influenciar no desenvolvimento ou não de síndrome respiratória aguda grave (SDRA) em pacientes com COVID-19. O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência de terapias antitrombóticas no momento da admissão de pacientes com COVID-19, além de avaliar a associação dessa terapia com o desenvolvimento de SDRA e mortalidade hospitalar. Foram incluídos 192 pacientes consecutivos com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR e internados no departamento de emergência de cinco hospitais italianos. A população foi dividida em dois grupos (pneumonia isolada ou pneumonia com SDRA), de acordo com a evidência encontrada na tomografia realizada na admissão e de acordo com a mortalidade. A prevalência e o tipo de terapia antitrombótica (antiplaquetários/anticoagulantes) foram comparados entre esses grupos. A interrupção da terapia antitrombótica durante a internação foi considerada como critério de exclusão. A média de idade foi de 67,7 ± 15,2 anos; 115 (59,9%) eram do gênero masculino. A SDRA foi relatada em 73 casos (38%), com maior propensão para desenvolvimento de hipertensão em comparação com aqueles sem SDRA (57,8% *vs.* 49,6%; p = 0,005). Dentre os incluídos, 55 pacientes (28,6%) estavam em terapia antiplaquetária na admissão: 44 (22,9%) em uso de ácido acetilsalicílico, 5 (2,6%) em uso de inibidor de P2y12 e 6 (3,1%) em uso de terapia antiplaquetária dupla. Eles tinham mais idade em comparação com aqueles que não tomavam antiagregantes plaquetários (73,7 ± 9,2 *vs.* 65,2 ± 16,4; p = 0,001) e apresentaram maior prevalência de hipertensão (78,2% *vs.* 49,6%; p = 0,001), dislipidemia (30,9% *vs.* 4,4%) ; p < 0,001) e doença arterial coronariana (26,4% *vs.* 4,4%; p = 0,001). Trinta e cinco pacientes (18,5%) morreram durante a hospitalização. Eles apresentavam idade mais avançada (77 ± 8,31 *vs.* 65,57 ± 8,31; p = 0,001), hipertensão (77,1% *vs.* 53,5%; p = 0,018) e prevalência de doença arterial coronariana (28,6% *vs.* 10,2%; p = 0,009). Entre os pacientes tratados ou não com antiplaquetátios ou anticoagulantes, não houve diferença sobre o risco de desenvolvimento SDRA ou morte durante a hospitalização. Embora os resultados precisem de confirmação por estudos mais robustos, a terapia antitrombótica, tanto antiplaquetária quanto anticoagulante, parece não mostrar um efeito protetor nas formas graves de COVID-19, caracterizadas por SDRA e evolução rápida para óbito.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 6/8 critérios foram atendidos. Não há clareza sobre possíveis fatores de confusão e menção sobre estratégias para lidar com esses fatores.

LOPINAVIR/RITORINAVIR

RELATO DE CASO \ *FRANÇA*

Trata-se do relato de um caso com diagnóstico de COVID-19 que recebeu lopinavir/ritorinavir (LPV/r, 400/100mg) dos dias 9 ao 18 de internação, quando recebeu alta. O paciente apresentou o padrão típico de sintomas de COVID-19, como dor de garganta, dores musculares, dores de cabeça e anosmia, depois sinais de infecção pulmonar, mas não desenvolveu pneumonia grave e nunca exigiu tratamentos de suporte com oxigênio ou imunomoduladores. Os autores avaliaram a presença viral, que era alta no esfregaço naso-faríngeo (ENF), escarro, saliva e plasma nos dias 2 a 4. No dia 14, o RNA do SARS-CoV-2 ainda era detectado em altas concentrações no escarro, mas em baixa concentração no ENF, ilustrando a compartimentalização diferencial do SARS-CoV-2 nas vias respiratórias superior e inferior. O RNA do SARS-CoV-2 foi detectado uma vez na amostra de fezes no dia 23, e negativa em todas as amostras nos dias 30 e 90. Os autores concluem que o tratamento com LPV/r poderia ser eficaz em pacientes não graves para diminuir a carga de SARS-CoV-2.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 1/8 critérios foi contemplado. O artigo utiliza dos dados do paciente para defender o uso do LPV/r para redução da carga viral do SARS-CoV-2, contudo não apresenta claramente as características demográficas e clínicas do paciente, não menciona o regime adotado ou efeitos adversos. Os próprios autores sugerem que o uso de LPV/r em pacientes infectados com SARS-CoV-2 deve ser melhor avaliado em um estudo prospectivo controlado.

DIVERSOS MEDICAMENTOS

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do relato de cinco casos de pessoas HIV-positivo com COVID-19. Todos os cinco casos eram afro-americanos; 80% (4/5) eram do sexo feminino. A idade média dos pacientes foi de 48 anos (38 – 53). De maneira geral os sintomas foram leves, apesar da internação, sendo que a maioria dos pacientes apresentou tosse, febre e falta de ar e três pacientes tiveram diarreia. Um paciente apresentou sintomas predominantemente cardíacos. Todos estavam em terapia anti-retroviral (ART) com contagem de CD4 > 200 células/mm3 e suprimiram as cargas virais de HIV no momento do diagnóstico de COVID-19. Todos os cinco pacientes foram hospitalizados, dois necessitaram de oxigênio suplementar e nenhum necessitou de ventilação mecânica. Quatro pacientes foram tratados

com azitromicina e uma cefalosporina e dois também foram tratados com hidroxicloroquina. O tempo médio de permanência foi de 3 dias (intervalo 2 – 7) e todos os pacientes se recuperaram. Os autores concluem que pesquisas são necessárias para entender os riscos do COVID-19 entre pessoas HIV-positivo o impacto da terapia antirretroviral sobre o curso da COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* 5/8 critérios foram atendidos. Como principal limitação deve-se citar as diferentes terapias anti-retrovirais utilizadas previamente e os diferentes tratamentos medicamentosos oferecidos a cada caso, o que dificulta uma conclusão sobre o melhor tratamento a ser considerado. Relatos de caso não fornecem informações robustas que possam orientar a tomada de decisão e ensaios clínicos ou estudos mais robustos ainda não necessários em pacientes HIV-positivo com COVID-19.

PLASMA CONVALESCENTE

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo do estudo foi fornecer dados adicionais sobre observações clínicas de pacientes com COVID-19 (confirmada por RT-PCR) e verificar se houve melhora após receberem terapia com plasma convalescente (pC). Os pacientes eram elegíveis se tivessem COVID-19 grave e/ou com risco de vida. Os doadores tinham histórico documentado de infecção por SARS-CoV-2 confirmada, estavam recuperados e assintomáticos por 14 dias ou mais. Vinte e cinco pacientes receberam 300 mL de plasma convalescente, uma única vez. Desses, um paciente recebeu uma segunda transfusão 6 dias após a primeira administração. Além do plasma, a maioria dos pacientes recebeu tratamentos anti-inflamatórios, incluindo tocilizumab e esteroides, hidroxicloroquina, azitromicina, ribavirina e/ou lopinavir/ritonavir, e dois pacientes receberam remdesivir. Os resultados clínicos e os parâmetros laboratoriais foram avaliados nos dias 0, sete e 14 após a transfusão. Os pacientes tinham idades entre 19 e 77 anos (mediana 51, [IQR] 42,5 a 60) e 14 eram do gênero feminino. Muitos pacientes (16/25, 64%) tinham uma ou mais condições subjacentes, incluindo diabetes mellitus (10 pacientes), hipertensão (9 pacientes), hiperlipidemia (5 pacientes) e doença do refluxo gastroesofágico (4 pacientes). Nenhum evento adverso atribuído à administração de plasma ocorreu dentro de 24 horas após a transfusão. Um paciente desenvolveu erupção cutânea um dia após a intervenção de PC. Dois pacientes desenvolveram trombose venosa profunda (TVP), quatro e oito dias após a transfusão, e um paciente desenvolveu TVP e embolia quatro dias após. No dia sete após a transfusão, nove pacientes (36%) melhoraram, 13 (52%) não apresentaram alterações e três tiveram piora do quadro clínico. Sete pacientes (28%) melhoraram e receberam alta. No dia 14 após a transfusão, 19 (76%) pacientes melhoraram, sendo que quatro pacientes receberam alta, oito pacientes melhoraram em relação à linha de base, três pacientes permaneceram inalterados, três pioraram e um paciente evoluiu para óbito de uma condição não causada por transfusão de plasma. A média geral do tempo de internação foi de 14,3 dias (intervalo de 2 a 25 dias). O tempo médio de internação pós-infusão foi de 11 dias (intervalo de 1 a 21 dias). Embora o estudo tenha limitações, os dados indicam que a transfusão de plasma convalescente é uma opção de tratamento segura para pacientes com COVID-19 em estado grave.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6/10 critérios foram contemplados. Não há menção se a inclusão dos pacientes foi consecutiva e completa, os objetivo e desfecho principais não estão alinhados e não há sobre quais testes estatísticos foram utilizados. Além disso, os autores reconhecem que o estudo tem muitas limitações, como baixo número de casos avaliados. Ademais, os pacientes foram tratados com vários outros medicamentos, incluindo outras terapias ainda experimentais, e um paciente utilizou outro regime de tratamento.

CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DERIVADAS DE GELEIA DE WHARTON DO CORDÃO UMBILICAL HUMANO (HWJCS)

RELATO DE CASO \ *CHINA*

As células-tronco mesenquimais (CTMs) derivadas de geleia de Wharton do cordão umbilical humano (hWJCs) tem poderosa capacidade imunomoduladora. O transplante de hWJC pode ter efeitos benéficos na tempestade de citocinas derivada de COVID-19. Em 7/02/2020, homem de 54 anos apresentou-se ao hospital, com histórico de quatro dias de tosse, aperto no peito e febre. Tinha diabetes há dois anos, sem outro histórico médico específico. O exame físico mostrou temperatura de 38,0 °C, pressão arterial de 141/87 mmHg e pulso de 81 bpm. Testes laboratoriais revelaram que as concentrações de proteína C reativa (pCR) estavam elevadas. Terapias anti-inflamatória e antiviral foram administradas. Em 9/02/2020, o teste de RT-PCR foi positivo para COVID-19. Em 11/02/2020, o paciente sentiu falta de ar grave e a saturação de oxigênio diminuiu para 87,9%. Os médicos diagnosticaram COVID-19 criticamente grave e o paciente foi internado na UTI. Em 12/02/2020, a falta de ar piorou ainda mais. Tomografia computadorizada mostrou evidência de pneumonia e opacidade em vidro fosco. O paciente recebeu lopinavir/ritonavir, IFN-α, levofloxacino, medicamentos de Medicina Tradicional Chinesa, timosina α1, metilprednisolona e imunoglobulina, além de terapia antipirética. Finalmente, a saturação aumentou para 98%. De 13 a 21 de fevereiro, os sinais físicos permaneceram estáveis, porém, com febre intermitente e falta de ar. Em 22/02/2020, o paciente piorou. Considerando a lesão de órgãos mediada por resposta inflamatória, a terapia com hWJC foi proposta. Em 24 de fevereiro, o paciente recebeu transfusão de hWJC. Seis dias após, em 1º de março, o paciente se sentiu muito melhor, com menos falta de ar, menor concentração de PCR, maior contagem de linfócitos, e menores concentrações de fatores inflamatórios. Ademais, o RT-PCR se tornou negativo. Em 2 de março, o paciente teve alta. Não foram observadas reações alérgicas ou relacionadas à infusão. Da mesma forma, nenhuma hipersensibilidade tardia ou infecções secundárias foram detectadas. Os autores acreditam que a função imunorreguladora dos hWJCs contribuiu para o resultado de eficácia. Como conclusão, os autores propõe que a terapia de transferência de hWJCs possa ser a escolha ideal para o tratamento de COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, sete de 8 critérios foram contemplados. Como limitação, destaca-se que características demográficas do paciente não foram descritas. Ademais, relatos de caso não são uma evidência robusta para tomada de decisão por gestores em saúde.

GLICOCORTICOIDES

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Em 24 de janeiro, homem de 48 anos, com febre por 4 dias, foi internado com febre baixa e tosse. Imagens de TC mostraram opacidade em vidro fosco. Ele tinha 10 anos de histórico de asma e recebeu persistentemente glicocorticoides por inalação (salmeterol/fluticasona). Foi diagnosticado com COVID-19 leve, após resultado positivo para SARS-CoV-2. De 25 a 28 de janeiro, ele recebeu tratamento antiviral com oseltamivir, lopinavir/ritonavir e FNα-2b. Considerando suas crises de asma, o paciente sentiu aperto no peito e recebeu atomização de budesonida e terbutalina a partir de 25 de janeiro. De 28 de janeiro em diante, foi tratado com metilprednisolona para evitar a exacerbação. Em 31 de janeiro, ele teve uma melhora nos sintomas respiratórios. No entanto, a partir de 1º de fevereiro, desenvolveu sibilos e tosse paroxística. Dessa forma, recebeu novamente budesonida e terbutalina para reduzir a hiper-responsividade das vias aéreas. Em 10 de fevereiro, ele se recuperou e voltou a fazer tratamento regular com o salmeterol/fluticasona inalado. A detecção de SARS-CoV-2 foi negativa na amostra de *swab* nasofaríngeo, e positiva na amostra de escarro obtida após nebulização. Os mesmos resultados foram obtidos sucessivamente nas detecções de RNA em 16 de fevereiro, 19 de fevereiro e 22 de fevereiro. Até que, em 1º de março, nenhum RNA do SARS-CoV-2 foi detectado nas amostras de swab e escarro nasofaríngeo. Os autores argumentam que os corticosteroides são utilizados para prevenir lesões pulmonares causadas por pneumonia adquirida na comunidade, devido aos seus efeitos farmacológicos na supressão da inflamação sistemática disfuncional. No entanto, os glicocorticoides podem exercer efeitos estimulantes e inibitórios na resposta imune nas diferentes fases de uma infecção. A hipótese dos autores é que a remoção do RNA do SARS-CoV-2 foi atrasada devido ao efeito imunossupressor de doses mais altas de glicocorticoides. Portanto, mais atenção deve ser dada aos pacientes com COVID-19 que recebem terapia com glicocorticoides, e ambas as amostras do trato respiratório superior e inferior devem ser coletadas para detecção do RNA do SARS-CoV-2 antes da alta hospitalar.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Como limitação, destaca-se que as características demográficas do paciente não foram descritas, tampouco possíveis eventos adversos decorrentes do tratamento. O relato de caso foi incluído em uma carta ao editor. Ademais, relatos de caso não são uma evidência robusta para tomada de decisão por gestores em saúde.

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Neste artigo, os autores conduziram uma avaliação sistemática do perfil de risco-benefício do remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, em comparação com o tratamento padrão de suporte, placebo ou outros tratamentos farmacológicos. Para tal, os autores realizaram uma busca em bases de dados bibliográficos (pUBMED, Google Scholar), sites de agências governamentais (NIH, FDA e EMA) e base de registro de ensaios clínicos (ClinicalTrial.gov), a fim de selecionar estudos

publicados sobre avaliação da eficácia e segurança do remdesivir. Os desfechos de eficácia desses estudos, considerados como benefícios, foram identificados, selecionados por uma junta médica, e em seguida, classificados de acordo com a ordem de importância. Dados de segurança clínica, como eventos adversos cardíacos, hepáticos, renais, etc, foram utilizados para avaliar os riscos. Como resultado, os autores relatam que foram identificados vários principais benefícios e riscos do uso do remdesivir no combate à COVID-19, em comparação com o placebo. Em um estudo, o benefício tempo, em dias, para a melhora clínica não foi estatisticamente significante (21 *vs.* 23 dias, HR = 1,23, IC 95% 0,87-1,75), embora o estudo tenha sido considerado limitado. Em outro estudo, foi observado um menor tempo de recuperação em pacientes tratados com remdesivir (11 *vs.* 15 dias), com risco de mortalidade reduzido não significativo (8% *vs.* 12%). Os dados de risco estavam disponíveis apenas em um estudo selecionado pelos autores. Este estudo relatou menos eventos adversos graves em pacientes que tomaram remdesivir (18%) em comparação com o grupo placebo (26%); no entanto, mais pacientes no grupo remdesivir interromperam o tratamento, devido a algum evento adverso, quando comparado àqueles que receberam placebo (12% *vs.* 5%). Como conclusão, os autores destacam que os resultados preliminares de ensaios clínicos sugerem que pode haver um perfil risco-benefício favorável para o remdesivir, quando comparado ao placebo; no entanto, alertam que os dados são ainda limitados. Por fim, sugerem que os dados de ensaios clínicos em andamento, quando disponíveis, poderão ser incorporados às observações aqui apresentadas, a fim de fornecer uma avaliação risco-benefício atualizada e mais robusta.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores não descrevem com clareza a metodologia utilizada para selecionar os estudos incluídos nessa revisão. O número de artigos selecionados, ou excluídos, não foi apresentado. O tamanho da amostra para cada desfecho avaliado foi limitado àqueles disponíveis nos estudos originais, e, segundo os próprios autores, tais amostras podem não ter poder suficiente para detectar diferenças de risco entre os grupos, especialmente quando os desfechos examinados não foram o desfecho primário de interesse. Por fim, a avaliação do perfil risco-benefício para pacientes com COVID-19 grave, apresentada nesta revisão, foi baseada em apenas dois estudos, o que limita a generalização de seus resultados para outras populações.

FAVIPIRAVIR

ESTUDO OBSERVACIONAL DE FARMACOCINÉTICA \ JAPÃO

O favipiravir (FPV) vem sendo utilizado no Japão em uso compassivo e a farmacocinética deste medicamento em pacientes em estado crítico, é desconhecida. Desta forma, esse estudo foi realizado a fim de melhor quantificar as concentrações desse medicamento. Sete participantes em UTI, alguns em uso de ventilação mecânica, foram incluídos no estudo. No Japão, esse medicamento não foi aprovado para o tratamento da COVID-19, portanto, não foi estabelecida a eficácia de dose. A dose administrada aos participantes foram: 1600 mg no primeiro dia, seguido de 600 mg/dia, nos dia

02 ao dia 05. Nos participantes 1 e 6, o FVP foi administrado por sete e 10 dias, respectivamente, e nos outros participantes, por 5 dias. No que se refere ao desfecho de tratamento, 1/7 (14,3%) dos participantes apresentou melhora clínica (parâmetros; estado clínico 1 – 7, suporte de oxigênio e temperatura corporal) e desmame da ventilação mecânica em sete dias após o início do FPV. Ademais, 3/7 (42,9%) apresentaram melhora clínica e desmame da ventilação mecânica após 14 dias, e dois destes pacientes não necessitaram suporte de oxigênio após o desmame. As concentrações mínimas de FPV (após 8 a 12 h) da maioria das amostras analisadas eram inferiores ao limite inferior de quantificação (1 µg/mL) e EC50 (9,7 µg/mL) contra SARS-CoV-2 previamente obtidos em estudo *in vitro*. Embora tenha sido observada alguma melhora em três pacientes no dia 14, não está claro como o FPV influenciou essa melhora. Os autores concluem que as concentrações de FPV em pacientes em estágio crítico da COVID-19 foi muito menor quando comparadas em voluntários saudáveis. Desta forma, são necessários mais estudos para determinar uma estratégia adequada de dose (concentração de FPV) e formulação (intravenosa ou oral) para pacientes com COVID-19 em estado crítico.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores realizaram o estudo de farmacocinética em paciente crítico com COVID-19 de forma bem conduzida; dados demográficos e estado clínico dos pacientes foram descritos. Esse estudo não determina a eficácia do FPV, e a partir da obtenção de seus resultados é possível confrontá-los com os resultados obtidos *in vitro*, que foram diferentes. Portanto um ensaio clínico randomizado em grupo de pacientes críticos da COVID-19 deve ser realizado a fim de mensurar desfechos de eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sem S. **An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19)**. Clinical Drug Investigation (2020). Doi: https://doi.org/10.1007/s40261-020-00927-1
2. Dorati CM, Buschiazzo PM, Marin G, Buschiazzo HO. **Remdesivir para el tratamiento de infeccion por Covid-19**. Informe de Revisión Rápida. 18 de mayo de 2020. CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina. http://www.med.unlp.edu.ar/index.php/news/43-generales/gen-home/2438-informe-del-cufar
3. Qu W, Wang Z, Hare JM, Bu G, Mallea JM, Pascual JM, Caplan AI, Kurtzberg J, Zubair AC, Kubrova E, Engelberg-Cook E, Nayfeh T, Shah VP, Hill JC, Wolf ME, Prokop LJ, Murad MH, Sanfilippo FP. **Cell-based therapy to reduce mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis of human studies on acute respiratory distress syndrome**. Stem Cells Transl Med. 2020 May 29. doi: 10.1002/sctm.20-0146. Online ahead of print.
4. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. **Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review, Clinical Microbiology and Infection, 2020**. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.016
5. Amat-Santos IJ, Santos-Martinez S, López-Otero D, Nombela-Franco L, Gutiérrez-Ibanes E, Del Valle R, *et al.* **Ramipril in High Risk Patients with COVID-19**. Journal of the American College of Cardiology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.040
6. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, *et al.* **Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, singleblind, randomized controlled trial**. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020), doi: https:// doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019
7. Hu J, Zhang X, Zhang X, *et al.* **COVID-19 patients with hypertension have more severity condition, and ACEI/ARB treatment have no infulence on the clinical severity and outcome, Journal of Infection (2020), doi: https://doi**.org/10.1016/j.jinf.2020.05.056
8. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, *et al.* **Articles Anakinra for severe forms of COVID-19 : a cohort study**. 2020;9913(20):1 – 8
9. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, *et al.* **Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort**. Lancet HIV [Internet]. 2020 Jun 1; Available from: https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30164-8
10. Russo V, Di Maio M, Attena E, Silverio A, Scudiero F, Celentani D, Lodigiani C, Di Micco P. **Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter observational study**. Pharmacological Research. 2020. Disponível em https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104965
11. Klement-Frutos E, Burrel S, Peytavin G, Marot S, Lê MP, Godefroy N, Calvez V, Marcelin AG, Caumes E, Pourcher V, Boutolleau D. **Early administration of ritonavir-boosted lopinavir could prevent severe COVID-19**. J Infect. 2020 May 27:S0163-4453(20)30318-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.039. Online ahead of print.

12. Ridgway JP, Farley B, Benoit JL, Frohne C, Hazra A, Pettit N, Pho M, Pursell K, Saltzman J, Schmitt J, Uvin AZ, Pitrak D, McNulty M. **A Case Series of Five People Living with HIV Hospitalized with COVID-19 in Chicago, Illinois**. AIDS Patient Care STDS. 2020 May 29. doi: 10.1089/apc.2020.0103. Online ahead of print.
13. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B. **Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma**. The American Journal of Pathology. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.05.014.
14. Zhang Y, Ding J, Ren S, Wang W, Yang Y, Li S, *et al.* **Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia**. Stem Cell Res Ther [Internet]. 2020;11(1):207. Available from: https://doi.org/10.1186/s13287-020-01725-4
15. Ma S-Q, Zhang J, Wang Y-S, Xia J, Liu P, Luo H, *et al.* **Glucocorticoid therapy delays the clearance of SARS-CoV-2 RNA in an asymptomatic COVID-19 patient**. J Med Virol [Internet]. 2020 May 29;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/jmv.26086
16. Davies M, Osborne V, Lane S, Roy D, Dhanda S, Evans A, *et al.* **Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit – Risk Assessment**. Drug Saf [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s40264-020-00952-1
17. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, Muroi N, Tomii K, Hashida T. **Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients with COVID-19**. Clin Transl Sci. 2020 May 31;. doi: 10.1111/cts.12827. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32475019.
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (2 de junho de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 01/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04410354/ EUA	Antiviral	Merimepodib; Remdesivir	Placebo; Remdesivir	Ainda não recrutando	01/06/2020	ViralClear Pharmaceuticals, Inc.
2	NCT04409522/ Irã	Ação anti-inflamatória	Melatonina	Tratamento padrão	Recrutando	01/06/2020	Mohammad Sadegh Bagheri Baghdasht; Baqiyatallah Medical Sciences University
3	NCT04409262/ EUA	Anti-inflamatório antirreumático; Antiviral	Tocilizumabe; Remdesivir	Placebo; Remdesivir	Ainda não recrutando	01/06/2020	Hoffmann-La Roche; Gilead Sciences
4	NCT04410328/ EUA	Anti-agregador plaquetário	Dipyridamol 200mg/ Aspirin 25mg (Agrennox)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	01/06/2020	Rutgers, The State University of New Jersey; Boehringer Ingelheim
5	NCT04409483/ Nigéria	Antiviral	Lopinavir/ ritonavir	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	01/06/2020	Epicentre; Universit√© Abdou Moumouni; Centre de Recherche M√©dicale et Sanitaire; Ministry of Public Health, Republic of Niger
6	NCT04409327/ EUA	Imunomodulador	RTB101	Placebo	Recrutando	01/06/2020	Restorbio Inc.
7	NCT04410562/ Espanha	Antimalárico	Hidroxicloroquina para profilaxia na gestação	Placebo	Recrutando	01/06/2020	Barcelona Institute for Global Health; Hospital Clinic of Barcelona; Fundación Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; University Hospital of Torrejon; Fundación de investigación HM
8	NCT04410510/ Colômbia	Extrato de planta	P2Et (Caesalpinia spinosa extract)	Placebo	Ainda não recrutando	01/06/2020	Hospital Universitario San Ignacio; Pontificia Universidad Javeriana

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 01/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04409509/ País não declarado	Anticorpo Monoclonal Antagonista do Fator XIIa	Garadacimab, Factor XIIa Antagonist Monoclonal Antibody	Placebo	Ainda não recrutando	01/06/2020	CSL Behring
10	NCT04409925/ Canadá	Medicamento para Fibrose cística	rhDNase1 (Pulmozyme, Roche/Genentech)	Sem comparador	Ainda não recrutando	01/06/2020	Exactis Innovation; Jewish General Hospital; Hamilton Health Sciences Corporation; McGill University Health Centre/Research Institute of the McGill University Health Centre
11	NCT04409834/ País não declarado	Anticoagulantes	Anticoagulação em dose completa + terapia antiplaquetária: Heparina não fracionada; Enoxaparina; Clopidogrel	Anticoagulação profilática + terapia antiplaquetária	Ainda não recrutando	01/06/2020	The TIMI Study Group

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
74	30/05/2020	Avaliação da função pulmonar, mecânica respiratória e trocas gasosas em pacientes anestesiados sob ventilação mecânica: validação do sistema de ventilação VF2020 para pacientes com COVID-19.	Universidade Federal de São Paulo
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	HOSPITAL SAO RAFAEL S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	06/01/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972